First Hit

Previous Doc

Next Doc

Go to Doc#

**End of Result Set** 

Generate Collection Print

L11: Entry 2 of 2

File: DWPI

Aug 21, 1985

DERWENT-ACC-NO: 1985-204614

DERWENT-WEEK: 198534

COPYRIGHT 2006 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Agent for treating disorders of veins and anal region - contains at least 200 mg vitamin=E per dose

INVENTOR: ISMAIL, R

PATENT-ASSIGNEE: ISMAIL R (ISMAI)

PRIORITY-DATA: 1984DE-3432881 (September 7, 1984), 1984DE-3402930 (January 28, 1984), 1984DE-3405240 (February 15, 1984), 1984DE-3407024 (February 27, 1984), 1984DE-3407026 (February 27, 1984), 1984DE-3408260 (March 7, 1984), 1984DE-3415250 (April 24, 1984), 1984DE-3416162 (May 2, 1984), 1984DE-3427193 (July 17, 1984)

	Search Selected	Search ALL	Clear
•			

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
EP 151987 A	August 21, 1985	G	048	
DE 3427193 A	February 6, 1986		000	
DE 3432881 A	March 20, 1986		000	
DE 3582935 G	July 4, 1991		000	
EP 151987 B	May 29, 1991		000	
JP 61036220 A	February 20, 1986		000	

DESIGNATED-STATES: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

CITED-DOCUMENTS:3.Jnl.Ref; A3...198641 ; DE 2425222 ; GB 1135709 ; No-SR.Pub ; US 3932634 ; US 4169143 ; 8.Jnl.Ref

APPLICATION-DATA:

PUB-NO

APPL-DATE

APPL-NO

DESCRIPTOR

EP 151987A

January 25, 1985

1985EP-0100749

INT-CL (IPC): A61K 9/06; A61K 31/35; A61K 35/78

RELATED-ACC-NO: 1985-117438;1985-197323 ;1985-204705 ;1985-210649 ;1985-224086 ;1985-224087 ;1985-243179 ;1990-133658

ABSTRACTED-PUB-NO: EP 151987A BASIC-ABSTRACT:

Agent for the treatment of the veins and anal region contains at least 200 mg vitamin E per dose.

The agent can be used with vasodilators and/or circulation promotors. In a veinsalve, pref. vitamin E is used in the form of free alpha tocopherol in an amt. of 0.5-20 (esp. 5-15, esp. pref. 7-10) wt.% together with conventional carriers, auxilliaries and emulsifiers. The vein salve pref. contains 8 wt.% vitamin E. An oral vein agent pref. contains 200-600 (esp. 300-500 esp. pref. 400-500) mg vitamin E in its alpha form.

USE/ADVANTAGE - To treat varicose postthrombotic syndrome. Chronic venous insufficiency can be alleviated. More rapidly alleviated more rapidly. The agent can also be used to treat disorders of the anal region causing more rapid alleviation and removal of the symptoms of haemorrhoidal disorders.

ABSTRACTED-PUB-NO: EP 151987B EOUIVALENT-ABSTRACTS:

Agent for the treatment of the veins and anal region contains at least 200 mg vitamin\_E per dose.

The agent can be used with vasodilators and/or circulation promotors. In a veinsalve, pref. vitamin E is used in the form of free alpha tocopherol in an amt. of 0.5-20 (esp. 5-15, esp. pref. 7-10) wt.% together with conventional carriers, auxiliaries and emulsifiers. The vein salve pref. contains 8 wt.% vitamin E. An oral vein agent pref. contains 200-600 (esp. 300-500 esp. pref. 400-500) mg vitamin E in its alpha form.

USE/ADVANTAGE - To treat varicose post thrombotic syndrome. Chronic venous insufficiency can be alleviated. More rapidly alleviated more rapidly. The agent can also be used to treat disorders of the anal region causing more rapid alleviation and removal of the symptoms of haemorrhoidal disorders.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0 Dwg.0/0

DERWENT-CLASS: B02

CPI-CODES: B03-H; B12-E01; B12-H02; B12-J04;

Previous Doc Next Doc Go to Doc#



11) Veröffentlichungsnummer:

0 151 987

A2

# **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 85100749.2

(5) Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 31/355** A 61 K 9/06

(22) Anmeldetag: 25.01.85

30 Priorität: 28.01.84 DE 3402930

15.02.84 DE 3405240

27.02.84 DE 3407024

27.02.84 DE 3407026

07.03.84 DE 3408260

24.04.84 DE 3415250

02.05.84 DE 3416162

17.07.84 DE 3427193

07.09.84 DE 3432881

(71) Anmelder: Ismail, Roshdy, Dr. Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee 2 D-5000 Köln 41 (Klettenberg)(DE)

(72) Erfinder: Ismail, Roshdy, Dr. Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee 2 D-5000 Köin 41 (Kiettenberg)(DE)

(74) Vertreter: Werner, Hans-Karsten, Dr. et al, Deichmannhaus am Hauptbahnhof D-5000 Köln 1(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 21.08.85 Patentblatt 85/34

84 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

<sup>64</sup> Mittel zur Behandlung von Erkrankungen der Venen und des Analbereichs.

<sup>(57)</sup> Die Erfindung beschreibt ein Mittel enthaltend wenigstens 100 mg Vitamin E zur Behandlung von Erkrankungen der Venen und des Analbereiches.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine neue Verwendung von Vitamin E.

Vitamin E ist bekannt als Antioxidant und Schutzvitamin 5 für Phosphorlipide der Zellmembran. Es hält die Permeabilität und Stabilität der Zellmembran aufrecht; Lucy, Ann. N.Y. Academy of Science 203 1972, S. 4. Es ist weiterhin bekannt, daß Vitamin E eine membranabdichtende Wirkung besitzt; F. Mittelbach und G. Bodechtel, 10 Münchner Medizinische Wochenschrift 110 (1968) 36, S. 1988-1993. Bei Erythrocyten, den einfachsten Zellen des menschlichen Körpers wurde festgestellt, daß Vitamin E eine Schutzwirkung für die Zellmembran darstellt. Tierversuchen und beim Menschen wurde bewiesen, daß 15 Anämie das erste Anzeichen von Vitamin-E-Mangel ist. Bei Gabe von hohen Vitamin-E-Dosen normalisiert sich die Hämolyse der Erythrocyten; vgl. William J. Darbey Vitamin Horm, 26 (50) S. 685-704 (1968) und Phelps DL Pediatrics 63 (6) S. 933-935 (1979). Aus diesen Litera-20 turstellen geht hervor, daß bei Gabe von 200 bis 800 mg Vitamin E oral für einen Zeitraum von 1 bis 4 Tagen, die Hämolyse der Erythrocyten significant verbessert wird im Vergleich zu Patienten mit Vitamin-E-Mangel.

Vitamin E ist weiterhin verwendet worden zur Behandlung der Sichelzellenanämie in einem Zeitraum von 6 bis 35 Wochen; vgl. Natt CL. Am. J. Clin. 33, S. 968-971 (1980); Natt CL. Am. J. Clin. nutr. 32, S. 1359-1362 (1979); Gawlik G.M. Fed. Proc. 35 (3), S. 252 (1976) und Gorash L. Bieri J.G. et al univ. Conn. Farmington, GT.

35

Weiterhin ist bekannt, daß 750 mg Vitamin E täglich in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten erfolgreich bei Thalassamie-Patienten eingesetzt wurde, wobei eine Normalisierung der Hämolyse der Erythrocyten beobachtet wurde; vgl. Kahane I. ISR. J. med. 12 (1), S. 11-15 (1976).

Erfolgreich eingesetzt wurde Vitamin E weiterhin bei Patienten mit akuter Hepatitis und alkoholischer Hepatitis, die einen Mangel an Vitamin E im Serum haben; vgl. Yoshiakawa T. Takemura S. Kato H. et al. Japan J. Gastrovent, 74/7, S. 732-739 (1977). Schließlich wurde Vitamin E bei Patienten mit Eisenmangelanämie eingesetzt und bewirkte während eines Zeitraumes von 4 bis 8 Wochen eine Verbesserung bzw. Normalisierung des Lipidmetabolismus im Knochenmark; vgl. Takoshi Itaga, Central Clinical Laboratory Nagasaki University of Medicine, Japan.

5

10

15

20

25

30

35

Es ist weiterhin bekannt, daß Benzaronsalbe und Tabletten zur Behandlung von Beinvenenerkrankungen und Krampfadern sowie damit verbundenen Störungen verwendet werden. Ein Nachteil dieses Wirkstoffes ist, daß bei Lichteinwirkungen Hautreaktionen, Photosensibilität sowie Allergien auftreten.

In B. Helwig, Moderne Arzneimittel, 5. Auflage S. 1446 bis 1447 (1980) ist ausgeführt, daß der Wirkungsmechanismus des Vitamin E nur zum Teil geklärt ist. Insbesondere greift danach Vitamin E in den Umsatz und die Biosynthese von Kohlenhydraten, Eiweißkörpern, Kreatinund Nukleinsäuren ein. Die Beschleunigung der Gewebereinigung bzw. -entgiftung durch hohe Vitamin-E-Dosen wurde ebenfalls beobachtet. Bestimmte Vitamin-E-Konzentrationen und Kombinationen von Vitamin E mit anderen Wirkstoffen wurden jedoch nicht untersucht.

Aus W 083/01998 ist eine pharmazeutische Wirkstoffkom-

bination bekannt, die Vitamin A, Vitamin E, Mandelöl, Sesamöl und Olivenöl enthält. Der Nachteil einer derartigen Zusammensetzung liegt darin, daß Vitamin E schlecht von der Haut aufgenommen wird. Außerdem hat Vitamin E mit Sicherheit keine Wirkung, da es lediglich in niedrigen Konzentrationen zugesetzt wird.

Es wurde erfindungsgemäß überraschenderweise gefunden, daß Vitamin-E-Kombinationen mit gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln zur Behandlung von Venenerkrankungen geeignet sind. Dieser neue Indikationsbereich war aufgrund des bisherigen Wissenstandes nicht vorherzusehen und eröffnet ein neues breites Anwendungsfeld für Vitamin E.

15

20

25

30

35

10

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Mittel zur Behandlung von Erkrankungen der Venen und des Analbereiches, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens 200 mg Vitamin E pro Darreichung enthalten. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mittel zur Behandlung der Venen und des Analbereiches welche Vitamin E in Kombination mit gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln. Außerdem ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Vitamin E zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereichs. Hierbei kann Vitamin E mit gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln kombiniert sein, insbesondere solchen, die auf die Analregion durchblutungsfördernd wirken bzw. zu den koronar-wirksamen gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln zählen.

Unter Venenerkrankungen versteht man variköses postthrombotisches Syndrom. Typische Indikationen sind somit Krampfadern mit den Anzeichen Schmerzen, nächtliche

. . .

Beinkrämpfe und Schwellung. Auch chronische venöse Insuffizienz kann erfindungsgemäß schneller gelindert werden und bringt auf lange Sicht wesentliche Dauerverbesserung.

5

10

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die Wirkung von Vitamin E in Gegenwart von gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln erheblich gesteigert wird, und dadurch die Behandlungszeit verkürzt wird. Die Symptome gehen schneller zurück. Die Verwendung von Vitamin-E-haltigen Kombinationspräparaten muß jedoch auf längere Zeit, ca. 6 Monate oder länger, erfolgen.

15

Auch das Eindringen von Vitamin E durch die Haut wird überraschenderweise durch die Gegenwart von durchblutungsfördernden Mitteln, wie Heparin Natrium, Extr. Hippocastani etc., besonders erhöht und demzufolge in seiner Wirkung erheblich gesteigert. Bei der Verwendung von Heparin Natrium wird die hohe Dosierung von 30.000 bis 150.000 i.E. bevorzugt. Es wurde gefunden, daß bei diesen Wirkstoffen in Kombination mit ausreichend dosiertem Vitamin E die Behandlungsdauer wesentlich verkürzt werden kann. Die Krankheitsymptome gehen rascher zurück, so daß nach einiger Zeit auch die Dosierung reduziert werden kann.

25

20

Diese Ergebnisse waren nicht vorhersehbar und ermöglichen eine Therapie, bei der ein Teil des chemischen Wirkstoffes durch einen Naturstoff ersetzt wird, der sich obendrein praktisch in jeder Körperzelle befindet.

35

30

Mittel, die die Wirkung von Vitamin E erheblich steigern und dadurch für die Erfindung verwendet werden können, sind durchblutungsfördernde Mittel wie Extract Hippocastani, ß-Hydroxy-äthyl-rutoside, Arnicae Extract, Nicotinsäure, Nicotinsäureester und Derivate, Xantinolnicotinat und Inositolnicotinat, sowie Salicylsäure bzw. deren Ester, Dihydroergotoxin-methan-sulphonat, Dihydroergocornin-methan-sulphonat, Dihydroergocornin-methan-sulphonat, Dihydroergocoristin-methan-sulphonat und ß-Hydroxy-äthyl-salicylat. Es wurde nun gefunden, daß bei Applikation dieser Mittel in Kombination mit ausreichend dosiertem Vitamin E die Symptome bei zahlreichen Patienten rascher zurückgehen und nach mehreren Monaten die Menge dieser durchblutungsfördernden Mittel verringert werden kann.

5

10

15

35

Die oralen Kombinationen zwischen hochdosiertem Vitamin E und gefäßerweiternden bzw. durchblutungsfördernden Mitteln sind geeignet zur Behandlung von Krankheiten im Analbereich. Hier tritt auch nach deren Einnahme eine schnelle Linderung und Beseitigung der Symptome von Hämorrhoidalerkrankungen ein.

Außer den vorgenannten gefäßerweiternden bzw. durchblutungsfördernden Mitteln können ebenfalls andere gleichartige Produkte wie Cinnarizin, Vincamin etc. verwendet werden.

Erfindungsgemäße Kombinationen mit ausreichenden Mengen an Vitamin E verbessern außerdem die Durchblutung der Extremitäten, der Peripherie des Auges, des Innenohres und des Cerebrum. Die Wirksamkeit von Vitamin E bei diesen Indikationen ist besonders überraschend und ermöglicht weitere neue Anwendungsgebiete für dieses Vitamin.

Entscheidend für die Wirksamkeit von Vitamin E bei der Kombination mit gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln ist vor allem eine ausreichende Dosierung, die mindestens 80 mg betragen sollte. Niedrigere Dosierungen an Vitamin E sind nutzlos, da große Teile durch die Magensäure zerstört werden und dadurch ihre Wirksamkeit verlieren; vgl. Arthur Vogelsang in Angiology 21, S. 275-279 (1970).

5

10

15

20

25

30

35

Sofern in der Vergangenheit hin und wieder geringe Mengen Vitamin E, nämlich bis zu 40 mg in Kombinationspräparaten zum Einsatz gekommen sind, waren sie mit Sicherheit wegen der zu niedrigen Dosierung völlig wirkungslos. Zur Behandlung von Venenerkrankungen sollte die Dosierung im Bereich von 200 bis 600 mg liegen. Vorzugsweise werden Darreichungsformen, die 300 bis 500 mg enthalten, eingesetzt. Typische Kombinationspräparate enthalten 300 bis 400 mg Vitamin E. Insbesondere bei den Kombinationen mit Nicotinsäure und deren Derivaten werden erfahrungsgemäß hohe Dosierungen an Vitamin E, zwischen 300 und 500 mg pro Darreichungsform, benötigt.

Als Vitamin E bei der oralen Darreichungsfrom kann sowohl der Ester aus natürlicher oder synthetischer Herkunft als auch das freie Tocopherol verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten außer Wirkstoffen und Vitamin E übliche Träger- und Hilfsstoffe. Da Vitamin E bei üblichen Temperaturen flüssig ist, bietet sich hierfür als Applikationsform insbesondere die Weichgelatinekapsel an. Die Wirkstoffe werden in Vitamin E sowie gewünschtenfalls in einem dünnflüssigen Neutralöl und einem Lösungsvermittler in an sich bekannter Weise in Weichgelatinekapseln eingebracht, auch hier können geeignete Emulgatoren, wie z.B. Tween, eingesetzt werden. Hierbei können insbesondere die Standardrezepturen der Firma Scherer, Eberbach zur Anwendung kommen. Die Verwendung dieser Kombinationen in

Form von Tropfen, z.B. als alkoholische Lösung, kann ebenfalls geeignet sein.

Als übliche Salben-, oder Cremegrundlagen können Eucerin cum aqua, Ungt. Cordes, Ungt. Emulsificans, sowie andere nicht wasserlösliche Salbengrundlagen bzw. deren Gemische verwendet werden. Geeignete Salbengrundlagen sind beispielsweise Wollwachs, Vaseline DAB 8, Paraffin dünnflüssig sowie Gemische derselben. Sie können auch Emulgatoren enthalten wie Cetylstearylalkohol etc..

5

10

15

20

25

30

35

Auch geeignet als Salbengrundlagen sind unguentum alkoholum lanae aquosum mit ca. 5 bis 10% Cetiol (Ölsäureoleylester) sowie unguentum lanette, 24 T Cetylstearylalkohol, 16 T Cetiol DAB 8, 60 T aqua conservata.

Bei dieser Kombination zieht Vitamin E sofort in die Haut ein. Zu dieser Kombination können selbstverständlich weitere Vitamine, wie z.B. Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> und B<sub>6</sub> und verträgliche Schmerzmittel sowie Lokalanaesthetika zugesetzt werden. Lokalanaesthetika sind gefäßerweiternd. Sie können zu den Salben als Oberflächenanaesthetikum, wie Anaesthesin (Ethaforum) sowie Tetracain (Pantocain), zugegeben werden, oder in die Kapseln, wie Procain bzw. Procainhydrochlorid, etc.

Die vorliegende Erfindung beschreibt demzufolge Einreibungen, z.B. Creme, Gel und Salbe oder Lotion, enthaltend Vitamin E, die insbesondere folgende Bestandteile enthalten:

80 bis 30 Gew.-% Wasser, vorzugsweise
70 bis 30 Gew.-% Wasser, vorzugsweise 60 bis 40 Gew.-%
30 bis 5 Gew.-% Cetiol (oleyl oleat), vorzugsweise
25 bis 7 Gew.-%

30 bis 2 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol oder andere aliphatische Alkohole, vorzugsweise 25 bis 2 Gew.-%.

Man kann anstelle von Cetyl-Stearylalkohol auch ganz oder teilweise andere emulgierende Alkohole, z.B. aliphatische Alkohole oder Wollwachsalkohol bzw. Diole, Stearinol, Monoglyceride mit aliphatischen Säuren verestert oder ähnliche Stoffe verwenden. Man kann z.B. auch Paraffin oder Vaseline zusetzen, um die Salbe streichfähig zu machen. Auch Cetiol (oleyl oleat) kann durch andere Emulgatoren, wie z.B. Tween 20 oder Tween 80 etc., ganz oder teilweise ersetzt werden.

Eine besonders gute Kombination als Grundlage für Vitamin-E-haltige Salben bzw. Cremes stellt die Kombination aus

30 bis 20 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol,

20 bis 10 Gew.-% Cetiol (oleyl oleat),

20 60 bis 40 Gew.-% Wasser (aqua conservata)

dar.

30

35

Diese Vitamin-E-haltige Salbe zieht sofort in die Haut ein.

Es ist bekannt, daß wasserhaltige Salbengrundlagen, wie Unguentum emulsificans aquosum und Unguentum alkonolum lanae aquosum zur Verarbeitung von wasserlöslichen Wirkstoffen geeignet sind. Hier überrascht, daß wasserhaltige Salbengrundlagen, die fast über 50% wasserhaltig sind, sehr gut zur Verarbeitung fettlöslicher Wirkstoffe wie Vitamin E, geeignet sind. Als hautreizende Mittel bzw. Hautdurchblutungsmittel sind beispielsweise:

- Ol. Juniperi
- Ol. Pini Pumilionis (Latschenkiefernöl)
- Ol. Eucalypti
- Ol. Rosmarinae
- 5 Tinct. Camphorae bzw. Kampfer

#### verwendbar.

30

35

Als gefäßerweiterndes Pflanzenmittel ist z.B. Extract.

Calendulae aus Blume und Herba calendulae zu nennen. Es wurde festgestellt, daß diese gefäßerweiternden bzw. Durchblutungsmittel die Wirkung von Vitamin E erheblich steigern, bzw. die Behandlungsdauer verkürzen und die Schmerzen auf lange Sicht beseitigen. Es können auch weitere Derivate der durchblutungs- bzw. gefäßerweiternden Mittel, z.B. Trimethylolrutosid verwendet werden.

Uberraschenderweise wurde ferner gefunden, daß hochdosiertes Vitamin E mit durchblutungsfördernden Mitteln
oder Derivate als Venenmittel besondere Vorteile
bringt, wenn Vitamin A zugesetzt wird. Hierbei wird
insbesondere die Behandlungsdauer verkürzt. Diese Erfindung beschreibt daher weiterhin Venenmittel, enthaltend Vitamin A und E und durchblutungsfördernde Mittel.

Vitamin A und E neigen insbesondere in Gegenwart von anderen Wirkstoffen im wässrigen Medium sehr stark zu Klumpenbildung. Daher besteht die Gefahr, daß die fettlöslichen wertvollen Stoffe nicht absorbiert werden.

Überraschend wurde festgestellt, daß geringe Mengen Emulgator, ca. 1% ausreichen, um die Klumpenbildung zu verhindern. Die Wirkstoffe werden leichter im wässrigen Medium dispergiert bzw. suspendiert. Dies hat den Vorteil, daß die Absorption durch den Darm erleichtert wird. Eine größere Menge Emulgator ist nicht notwendig, da meistens 1 bis 5% ausreichend sind, um die Klumpenbildung zu verhindern. Man kann auch Emulgatoren bis zu 10% oder mehr verwenden. Der Nachteil ist aber, daß bei Zugabe großer Mengen und der Einnahme des Medikaments über lange Zeiträume sich eventuell Nebenwirkungen zeigen. Es können die üblichen Emulgatoren, die in den medizinischen Präparaten verwendet werden, wie Tween 20, Chremophore<sup>R</sup>, aliphatische Alkohole etc. verwendet werden. Für diese Erfindung werden jedoch Tween 80 und Cetiol bevorzugt.

Man kann als Emulgator auch Lecithin in einer Konzentration zwischen 1 und 13% verwenden. Damit wird die Resorption von der Kombination A + E, insbesondere von A begünstigt. Geringe Mengen des Emulgators aus Lecithin sind ausreichend, um die Klumpenbildung der fettlöslichen Vitamine zu verhindern und um eine optimale Resorption zu begünstigen. Auch die Verwendung von großen Mengen Lecithin, bis zu 50%, zeigt positive Wirkung. Jedoch ist zu empfehlen, ca. 1% herkömmliche Emulgatoren wie Tween 80 zuzusetzen. Dadurch wird die Mischbarkeit von Lecithin mit den beiden Vitaminen begünstigt und eine Klumpenbildung verhindert.

Besonders vorteilhaft ist hinsichtlich der Resoption, die Verwendung von herkömmlichen Emulgatoren wie z.B. ca. 1% Tween 80 zusammen mit 1 bis 13% Lecithin. Statt Tween 80 können auch als Emulgatoren Teewn 20, Cetiol, Ölsäureoleylester, Cremophore verwendet werden. Es wird als Lecithinpräprarat das Sojalecithin bevorzugt verwendet.

Vitamin A kann als Vitamin-A-Palmitat, als auch Vita-

min-A-Acetat, als auch weiterer Ester des Vitamin A, als auch B-Carotin verwendet werden.

Vitamin E kann in allen seinen alpha-Formen verwendet 5 werden, sowohl als freies als auch als Ester. Dieser Ester kann als Acetat, Succinat oder als anderer Ester verwendet werden. Man kann auch andere Darreichungsformen zubereiten, wie Tabletten oder Dragées, wenn man Vitamin E in fester Form verwendet. Auch als alkoho-10 lische Lösung ist es zu verwenden. Die Menge des Vitamin E soll möglichst hoch dosiert sein, zwischen 200 bis 600 mg, vorzugsweise zwischen 300 bis 500 mg pro Darreichungsform. Vitamin A soll so ausgewählt sein, daß die maximale Tagesdosis 50.000 I.E. nicht über-15 schreitet, d.h. wenn zwei Darreichungsformen pro Tag angewandt werden, soll die Dosierung bei maximal 25.000 I.E. pro Darreichungsform liegen. Es können auch weitere Zusätze wie Vitamine, z.B. Vitamine der B-Reihe oder Analgetika etc. zugesetzt werden. Als durchblutungsfördernde Mittel können z.B. folgende Stoffe bzw. 20 deren Derivate verwendet werden:

		Buflomedil	
	Inositolnicotinat	Nicotinsäure	
25	Cinnarizin	Bencyclanhydrogenfumarat	
	Vincamin	Dihydroergotoxinmethansulphonat	
	Pentoxifyllin	B-Pyridylcarbinol	
	Bamethansulfat	Ginkoflavonglykoside	
30	ß-Hydroxyäthylrutosid	Extract Hippocastani	
		Flunarizin bzw. das	
		Dihydrochlorid	

Diese Stoffe können mit Vitamin A und E kombiniert, außerdem gegen Arteriosklerose eingesetzt werden.

35

Die durchblutungsfördernden Mittel können ebenfalls in Retard-Form verwendet werden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die Kombination von Benzaron mit Vitamin E bzw. Vitamin A + E die nachteiligen Wirkungen beseitigt, die bei der Anwendung der bisher bekannten Benzaronsalben und -tabletten auftreten. Außerdem wird die Wirkung von Benzaron auf die Venen dadurch erheblich gesteigert und intensiviert. Die Behandlungsdauer verkürzt sich wesentlich im Vergleich zu der Behandlung mit Benzaron ohne den erfindungsgemäßen Zusatz von Vitamin A und E.

5

10

35

In den Kapseln muß Vitamin E in genügend hoher Dosierung vorhanden sein und zwar pro Kapsel zwischen 200 und 600 mg, vorzugsweise zwischen 300 und 500 mg. Besonders bevorzugt werden 400 bis 500 mg.

Bei der Herstellung von Salben und Cremes wird Vitamin

E zwischen 5 und 15 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 7 und

Gew.-% verwendet. Typische Beispiele liegen zwischen

und 10 Gew.-%. Der Gehalt an Benzaron beträgt bis zu

Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 9 Gew.-%.

Es können die üblichen bekannten Salben-, Creme und Milchgrundlagen wie Ungt. cordes, Eucerin cum aqua, Polyäthylenglycol-Salbengrundlagen, Stearinol, Monoglyceride mit aliphatischen Säuren verestert und Triglyceride oder deren Gemische mit aliphatischen Alkoholen oder deren Derivate, wie emulgierender Cetyl-Stearylalkohol, sowie Wollwachsalkohol oder Diole, verwendet werden.

Man kann auch Paraffin oder Vaseline oder andere geeignete Stoffe zusetzen, um die Salbe streichfähig zu machen. Auch Cetiol (oleyl oleat) kann durch andere Emulgatoren, z.B. Tween 20 oder 80 etc., ganz oder teilweise ersetzt werden.

Es wurde jedoch gefunden, daß die beste Kombination als Grundlage für Vitamin-E-haltige Salben bzw. Cremes folgende ist:

30 bis 20 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol 20 bis 10 Gew.-% Cetiol (oleyl oleat) 60 bis 40 Gew.-% Wasser (aqua conservata)

10

15

20

25

30

Diese Vitamin-E-haltige Salbe zieht sofort in die Haut ein.

Weitere nützliche bekannte Zusatzstoffe, wie Vitamin A, ein oder mehrere Vitamine der B-Reihe, sowie Lebertran, auch ungesättigte Fettsäuren, wie z.B. Linolsäure, Octadeca-9,11-diensäure oder Siliconöl bzw. Polysiloxsäure, können zu den Vitamin-E-Einreibungen zugesetzt werden, um bessere Eigenschaften zu erzielen. Es wurde ebenfalls gefunden, daß Vitamin E in der Kombination mit Phosphorlipiden, die aus Cholinphosphorsäurediglyceridester mit überwiegend ungesättigten Fettsäuren, speziell Linolsäure, Linolen- und Ölsäure eine, hervorragende Eigenschaften zum Schutz der Haut besitzt. Hierbei sind erfindungsgemäß Vitamin E vorzugsweise in seiner freien Form wie z.B. D-alpha-Tocopherol-Konzentrat und DL-alpha-Tocopherol verwendet.

Man kann auch die Einreibungen in alkoholischen Lösungen, z.B. Isopropyl-Alkohol oder anderen Alkoholen durchführen.

35 Maßgebend für diese Erfindung ist der Beweis, daß Vi-

tamin E besonders in seinen freien Formen, z.B. DL-al-pha-Tocopherol und/oder D-alpha-Tocopherol, transdermal ist. Vitamin A kann in Form von Acetat oder Palmitat oder irgendeiner anderen geeigneten Form z.B B-Carotin zugesetzt werden. Benzaron oder dessen Derivate bzw. Gemische können verwendet werden.

Es wurde jetzt gefunden, daß Vitamin E überraschenderweise auch hervorragend zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches geeignet ist. Insbesondere eignet es sich zur Behandlung von Hämorrhoiden, Varizen, altersbedingter Venenschwäche, Kapillaropathie, Thrombophlebitis im Analbereich, Pruritus ani, Analfissuren, Analrhagaden und feuchten Analexzemen.

15

30

35

5

10

Dieser neue Indikationsbereich war aufgrund des bisherigen Wissensstandes nicht vorherzusehen und eröffnet ein neues und breites Anwendungsfeld für Vitamin E.

Prinzipiell ist es möglich, Vitamin E bei diesen Indikationen oral zu applizieren, so daß alle bisher bekannten oralen Applikationsformen verwendet werden können. Besonders geeignet sind Weichgelatine-Kapseln, die
entweder Alpha-Tocopherol aus Soja-, Mais,- oder Weizenkeimlingen, oder aber D,L-alpha-Tocopherolacetat
enthalten.

Für die neue Verwendung des Vitamin E zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches eignen sich in besonderem Maße Suppositorien und Salben.

Diese neuen Applikationsformen des Vitamin E sind aus zwei Gründen besonders bevorzugt: Mit ihrer Hilfe ist es möglich, das Vitamin E verzögerungsfrei und in relativ hohen Konzentrationen in den gewünschten Bereich

zur Verfügung zu stellen. Weiterhin werden die Verluste an Vitamin E bei oraler Applikation vermieden, da bekannt ist, daß Vitamin E in erheblichem Maße durch Magensäure zerstört wird.

5

10

15

20

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung von Vitamin E zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung von Vitamin E zur Herstellung von Suppositorien und Salben zur Behandlung dieser Erkrankungen.

Die Suppositorien sollen vorzugsweise 200 bis 600 mg Vitamin E sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe enthalten. Besonders bevorzugt werden Mengen von 300 bis 500 mg Vitamin E. Gewünschtenfalls werden zusätzlich gefäßerweiternde und/oder durchblutungsfördernde Mittel verwendet. Zu diesen Mitteln zählen insbesondere Heparin Natrium, Extract. Hippocastani, Extract. bzw. Tinct. arnicae, 8-Hydroxyäthyl-rutoside, Salicylsäureester, Nikotinsäureester, insbesondere der Nikotinsäurebenzylester. Diese zusätzlichen Wirkstoffe werden in Mengen von 2 bis 500 mg pro Suppositorium eingesetzt. Sie erhöhen und beschleunigen die Wirkung von Vitamin E. Als weitere Wirkstoffe kommen solche in Frage, die bereits zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches bekannt sind. Hierzu zählen Zinkoxid, Bismutgallat, Allantoin, Dexapanthenol, Hydrocortisonacetat, Prednisolonacetat und Benzocain.

30

35

Als übliche Träger- und Hilfsstoffe für erfindungsgemäße Suppositorien eignen sich Zinkoxid und Perubalsam sowie Weichgelatine-Kapseln in Suppositoriumform. Als Suppositoriumgrundlage wird vorzugsweise Stadimol (Stada oder Olium) (Kakao) verwendet. Ggf. können auch die üblichen Emulgatoren zugesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Salben enthalten Vitamin E und werden auf Basis üblicher Salbenbasen hergestellt. Auch sie können gewünschtenfalls weitere übliche und bekannte Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches enthalten.

5

10

25

30

35

Gewünschtenfalls werden zusätzlich gefäßerweiternde und/oder durchblutungsfördernde Mittel verwendet. Zu diesen Mitteln zählen insbesondere Heparin Natrium, Extract. Hippocastani, Extract. bzw. Tinct. arnicae, B-Hydroxyäthyl-rutoside, Salicylsäureester, Nikotinsäureester, insbesondere der Nikotinsäurebenzylester und Flunarizindihydrochlorid.

Als übliche Salben-, oder Cremegrundlagen können Eucerin cum aqua, Ungt. Cordes Ungt. emulsificans, sowie andere nicht wasserlösliche Salbengrundlagen bzw. deren Gemische verwendet werden. Geeignete Salbengrundlagen sind beispielsweise Wollwachs, Vaseline DAB 8, Paraffin dünnflüssig sowie Gemische derselben. Sie können auch Emulgatoren enthalten wie Cetylstearylalkohol etc.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch die neuen Applikationsformen, nämlich Suppositorien und Salben enthaltend Vitamin E und übliche Hilfs- und Trägerstoffe.

Zur Behandlung der Erkrankung des Analbereiches wird Vitamin E anfangs mehrmals täglich später nur noch einmal täglich angewendet.

Bei oraler Anwendung sollte die Dosierung mindestens bei 200 bis 400 mg Vitamin E liegen, da bekannt ist, daß ein Teil des Vitamin E durch Magensäure wieder zerstört wird. Bei Verwendung von Suppositorien sollte die Menge an Vitamin E 200 bis 500 mg Vitamin E pro Applikation betragen. Salben sollten 5 bis 15 Gew.-% Vitamin E enthalten. Als Vitamin E kommt sowohl natürliches D-alpha-Tocopherol und seine Konzentrate oder synthetisches D,L-alpha-Tocopherol in Frage. Die für orale Zubereitungen in üblicher Weise verwendeten Acetate kommen für Salben und Suppositorien nicht in Frage, da die Acetate in ungespaltener Form unwirksam sind und bei der Resorption im Analbereich nicht in das freie Vitamin E gespalten werden.

Bei der Behandlung bzw. Anregung der Sexualbereiche und Organe konnten ebenfalls die Vitamin-E-Suppositorien zur Verbesserung und Beseitigung der Symptome eingesetzt werden. Es mußten jedoch bei den Einsatzgebieten bzw. bei den verschiedenen Anwendungen die geeigneten Zusatzstoffe zur unterstützenden Behandlung ausgewählt werden. Die üblichen Hilfsstoffe sowie Trägerstoffe können bei der Herstellung von Suppositorien eingesetzt werden. Es können auch Weichgelatine Rektal-Kapseln und Emulgatoren verwendet werden. Man kann jedoch auch Suppositorien, die hochdosiertes Vitamin E allein enthalten, zur Behandlung obiger Krankheiten bzw. zur Anregung der Sexualbereiche verwenden.

Die Kombinationen mit durchblutungsfördernden Mitteln wie z.B. Extract Hippocastani oder ß-Hydroxyäthylrutoside bzw. auch Rutosidderivate, die mehrere Hydroxyäthyl-Gruppen enthalten, können verwendet werden. Nicotinsäure bzw. deren Ester oder Derivate, wie z.B. Nicotinsäurebenzylester oder Nicotinsäure-B-Hydroxyäthylester etc. können Vorteile bringen und die Wirkung von Vitamin E steigern und den Heilungsprozeß verkürzen. Zur Behandlung bzw. Anregung der Sexualorgane können weitere nützliche Stoffe, wie Extract muirae

puamae, Extract testes bovis, z.B. wässrige Auszüge aus diesen Stoffen oder ähnliche Produkte eingesetzt werden.

Auch solche Vitamin-E-Suppositorien können zur Behandlung der verschiedenen bekannten Prostata-Krankheiten
wie z.B. Entzündung oder Stauung etc. zur Einleitungsbehandlung verwendet werden. Zur Einleitungsbehandlung
bei Infertilität, zur Anregung der Sexualorgane wird
eine Menge zwischen 200 bis 500 mg Vitamin E pro Suppositorium bevorzugt. Typische Beispiele enthalten 300
bis 450 mg Vitamin E.

Der Vorteil der Verwendung von Suppositorien liegt darin, daß Vitamin E voll ausgenutzt bzw. voll verwendet wird und nicht durch die Magensäure zerstört wird.

In den nachfolgenden Beispielen werden Venenmittel näher erläutert:

20

15

5

10

#### Beispiel 1

100 q Salbe enthalten:

400 mg Allantoin;

25 400 mg Dexapanthenol;

5000 mg D-alpha-Tocopherol;

30000 I.E. Heparin Natrium;

#### Beispiel 2

30

100 g Salbe enthalten:

2,5 g O-(B-Hydroxyäthyl)-Rutoside;

7,5 g D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol;

100 g Salbe enthalten: 400 mg Allantoin; 5 400 mg Dexapanthenol; 8,8 g D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol; 30000 I.E. Heparin Natrium Beispiel 4 10 100 g Salbe enthalten: 4,5 g Extract Hippocastani (enthält ca. 800 mg Aescin); 8,0 g D-alpha-Tocopherol; 15 Beispiel 5 100 g Gel enthalten: 50000 I.E. Heparin Natrium; 20 12 g Arnikablüten-Extract ((1:10) Alkohol 60%); 25 g Tinct. Hippocastani e sem. 1:1 entspricht\ 0,65 Aescin; 7,5 g D-alpha-Tocopherol; 25 Beispiel 6 100 g Gel enthalten: 7,0 g ß-Hydroxyäthyl-Salicylat; 7,0 g D-alpha-Tocopherol; 30

# Beispiel 7

Rheumapflaster 15  $\times$  25 cm enthält bzw. ist einseitig präpariert mit:

35 70 mg Extract Arnicae;

```
70 mg Extract Capsici;
30 mg Extract Bella donae;
1500 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;
```

5 <u>Beispiel 8</u>

100 g Salbe enthalten:

10 g Benzocain (Anaesthesin);

8 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;

10 1 g Benzylnicotinat;

## Beispiel 9

100 g Salbe enthalten:

3 g Hydroxyäthyl-Salicylat;

1 g Benzylnicotinat;

7 g D-alpha-Tocopherol;

#### Beispiel 10

20

100 g Salbe enthalten:

8 g D-alpha-Tocopherol;

400 mg Allantoin;

400 mg Dexapanthenol;

25 150000 I.E. Heparin Natrium;

#### Beispiel 11

Kapseln enthalten:

30 250 mg Nicotinsäure;

400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;

150 mg Sojabohnenöl;

Kapseln enthalten:

200 mg B-Hydroxyäthyl-rutoside;

5 400 mg D-alpha-Tocopherolacetat;

180 mg Sojaöl;

## Beispiel 13

10 Kapseln enthalten:

150 mg Extract Hippocastani (enthalten 25 mg Aescin);

400 mg D-alpha-Tocopherol;

150 mg Sojaöl;

15

#### Beispiel 14

Kapseln enthalten:

300 mg Xantinolnicotinat;

20 400 mg D-alpha-Tocopherol;

190 mg Sojaöl;

## Beispiel 15

25 Kapseln enthalten:

150 mg Extract Hippocastani (enthalten 25 mg Aescin);

350 mg Vitamin E;

150 mg Sojaöl;

30

## Beispiel 16

Kapseln enthalten:

5 mg Vitamin B,;

35 5 mg Vitamin B<sub>2</sub>;

5 mg Vitamin B<sub>6</sub>;
200 mg B-Hydroxyäthyl-rutoside;
300 mg Vitamin E;
50 mg Nicotinsäureamid;
5 200 mg Sojaöl;

### Beispiel 17

Kapseln enthalten:

100 mg Nicotinsäure;
100 mg Rosskastanienextract (enthalten 16 mg Aescin);
300 mg D-alpha-Tocopherolacetat;
200 mg Sojaöl;

15 Beispiel 18

Kapseln enthalten:

200 mg Inositol Nicotinat;

400 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;

20 150 mg Sojaöl;

#### Beispiel 19

Kapseln enthalten:

25 50 mg Procainhydrochlorid; 400 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat; 150 mg Sojaöl;

#### Beispiel 20

30

50 mg Procainhydrochlorid;

400 mg D, L-alpha-Tocopherolacetat;

5 mg Vitamin B<sub>1</sub>;

5 mg Vitamin B<sub>2</sub>;

35 5 mg Vitamin B<sub>6;</sub>

150 mg Sojaöl oder Maisöl;

## Beispiel 21

5 Tropfen

100 ml 90% Äthylalkohol enthält:

4,5 g Extract Hippocastani (enthalten 750 mg Aescin);

10 Beispiel 22

Kapseln enthalten:

4,5 mg Dihydroergotoxin-methan-sulphonat;

400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;

15

#### Beispiel 23

Kapseln enthalten:

50 mg Procain-Hydrochlorid;

20 200 mg Nicotinsäure;

300 mg Vitamin E;

150 mg Maisöl.

#### Beispiel 24

25

Kapseln enthalten:

150 mg Bencyclan-hydrogenfumarat;

300 mg Vitamin E als D, L-alpha-Tocopherolacetat;

150 mg Sojaöl.

30

#### Beispiel 25

Eine Salbe enthält

10 q D-alpha-Tocopherol

35 50.000 I.E. Heparin Natrium

ad 1	00	Salben	grund	lage	aus
------	----	--------	-------	------	-----

- 22 T Cetyl-Stearylalkohol
- 18 T Cetiol
- 60 T Wasser

5

## Beispiel 26

- 7 g Vitamin E (D-alpha-Tocpherol)
- 1 g Nicotinsäurebenzylester
- 10 1 g Kampfer
  - ad 100 Salbengrundlage aus
  - 17 T Cetyl-Stearylalkohol
    - 8 T Weiße Vaseline
  - 15 T Cetiol
- 15 60 T Wasser (agua conservata)

## Beispiel 27

- 7 g Vitamin E
- 20 15 g Tinct. calendualae
  - ad 100 Salbengrundlage aus
  - 13 T Wollwachsalkohol
    - 2 T Cetyl-Stearylalkohol
  - 20 T Cetiol
- 25 5 T Paraffin
  - 50 T Wasser (aqua conservata)

#### Beispiel 28

- 30 8 g Vitamin E (DL-alpha-Tocopherol)
  - 1,5 g Rosmarinöl
  - 1 g Extract Hippocastani (standarisiert auf mind. 8% Aescin)
  - 1 g Öl juniperi
- 35 ad 100 Salbengrundlage wie Beispiel 25

	Lösung aus
	8 g Vitamin E (D-alpha-Tocopherol-Konzentrat)
5	l g Latschenkiefernöl (Öl pini pumilionis)
	1 g Eucalyptusöl
	1 g Öl juniperi
	ad 100 Isopropylalkohol
10	Beispiel 30
	7 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
	2 g Tinct. arnicae
	2 g Salicyl-B-Hydroxyäthylester
15	ad 100 Salbengrundlage wie Beispiel 25
	Poigniol 21
	<u>Beispiel 31</u>
	Lösung gemäß Beispiel 29
20	7,0 g Vitamin E
	1,0 g Latschenkiefernöl
	1,0 g Arnikatinktur
	ad 100 Isopropylalkohol
25	Beispiel 32
	9,0 g Vitamin E
	20,0 g Tinct. Calendulae
	ad 100 Salbengrundlage wie 25
30	
	Beispiel 33
	Kapseln enthaltend
	Pentoxifyllin 400 mg
	<del>-</del>

400 mg

35

Vitamin E

Vitamin A Acetat 25.000 I.E. Sojaöl 120 mg

#### Beispiel 34

Kapseln enthaltend
Naftidirofuryl-Hydrogenoxalat 100 mg
Vitamin E 500 mg
Vitamin A Palmitat 30.000 I.E.

Sojaöl 150 mg

## Beispiel 35

Kapseln enthaltend 75 mg Cinnarizin 15 Vitamin E 400 mg Vitamin A Palmitat 25.000 I.E. Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> zu gleichen Teilen 10 mg Vitamin B<sub>12</sub> 5 μg 20 150 mg Sojaöl

### Beispiel 36

25 100 ml Tropfen aus Äthylalkohol enthalten
Cinnarizin 7,5 g
Vitamin E 4,0 g
Vitamin A Palmitat 2,5 Millionen Einheiten

### 30 Beispiel 37

35

Kapseln enthaltend
Xantinolnicotinat 500 mg
Vitamin E (dl-alphaTocopherol) 400 mg

Vitamin A Palmitat 25.000 I.E.

Tween 80 20 mg Sojaöl 150 mg

## <u>Beispiel 38</u>

Tropfen in 100 ml Äthylalkohol

Dihydroergotoxinmethansulphonat 1,5 g

aus (0,5 g Dihydroergocristinmethansulphonat

10 0,5 g Dihydroergocorninmethansulphonat

0,333 g alpha-Dihydroergocryptinmethansulphonat

0,167 g B-Dihydroergocryptinmethansulphonat)

Vitamin E (DL-alpha-Tocopherolacetat) 3,5 g

Vitamin A Palmitat 2,5 Millionen Einheiten

15

30

5

## Beispiel 39

Kapseln enthaltend

B-Pyridyl-carbinol-tartrat 360 mg

20 entspricht 150 mg Pyridylcarbinol

D-alpha-Tocopherolacetat 400 mg

Vitamin A Palmitat 50.000 I.E.

Sojaöl 150 mg

### Beispiel 40

Kapseln enthaltend

DL-alpha-Tocopherol 400 mg 8-Hydroxyäthylrutosid 300 mg

Vitamin A Palmitat 30.000 I.E.

Sojaöl 150 mg

## Beispiel 41

35 Kapseln enthaltend

	- 29	9 –	0151987
	Ginkoflavonglykoside		3,0 mg
	Vitamin E DL-alpha-Tocophero	lacetat	300 mg
	Vitamin A Palmitat		25.000 I.E.
	Sojaöl		100 mg
5	Beispi	e 1 42	
	Kapseln enthaltend		
	Nicotinsäure		300 mg
	Vitamin E		400 mg
10	Vitamin A Palmitat		50.000 I.E.
	Cetiol (Oleylsäureester)		20 mg
	Sojaöl		150 mg
	Beispi	e 1 43	
15	<u> </u>	<u>e 1 43</u>	
13	Kapseln enthaltend		
	DL-alpha-Tocopherolacetat	400 mg	
	B-Hydroxyäthylrutosid	300 mg	
	Vitamin A Palmitat	25.000	I.E.
20	Sojaöl	120 mg	
	3	_	
	<u>Beispi</u>	e 1 44	
	Kapseln enthaltend		
25	Pentoxifyllin		400 mg
	Vitamin E DL-alpha-Tocophero	lacetat	400 mg
	Vitamin A Palmitat		50.000 I.E.
	Tween 80		10 mg
	Sojaöl		150 mg
30			
	Beispi	e 1 45	
	Kapseln enthaltend		
	Bamethansulfat		25 mg
35	DL-alpha-Tocopherolacetat		350 mg

Vitamin A Palmitat Sojaöl

25.000 I.E.

150 mg

#### Beispiel 46

5

Kapseln enthaltend

Vincamin

30 mg

Vitamin E DL-alpha-Tocopherolacetat

400 mg

Vitamin A Palmitat

30.000 I.E.

10 Sojaöl

150 mg

Die folgenden Beispiele betreffen verstärkte Venenmittel enthaltend Benzaron und Vitamin E.

15

## Beispiel 47

200 mg Benzaron

400 mg DL-alpha-Tocopherolacetat

120 mg Sojabohnenöl

20

#### Beispiel 48

100 mg Benzaron

500 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat

25 80 mg Sojabohnenöl

#### Beispiel 49

Gemäß Beispiel 47.

Anstelle von 400 mg DL-alpha-Tocopherolacetat wurden 300 mg verwendet.

#### Beispiel 50

9 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat

2 g Benzaron

ad 100,0 aus einer Salbengrundlage, bestehend aus 20 Gew.-% Cetylstearylalkohol, 20 Gew.-% Cetiol und 60 Gew.-% aqua conservata.

5

## Beispiel 51

10 g DL-alpha-Tocopherolacetat

2 g Benzaron

10

ad 100 aus einer Salbengrundlage wie unter 50, jedoch anstelle von 60 Gew.-% Wasser nur 55 Gew.-% und 5 Gew.-% Vaselinum Album.

## Beispiel 52

15

25.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat

400 mg dl-alpha-Tocopherolacetat

200 mg Benzaron

100 mg Sojabohnenöl

20

Die folgenden Beispiele betreffen Venenmittel und Suppositorien zur Behandlung des Sexualbereichs:

### Beispiel 53

25

Suppositorien enthalten

250 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat

30 mg Nicotinsäurebenzylester

100 mg getrockneten, enteiweißten, wässrigen Auszug aus testis bovis

30

70 mg Extract muirae puamae sicc.

ad 2,0 g Stadimol

Suppositorien enthalten
450 mg dl-alpha-Tocopherol
40 mg Cetiol (Ölsäureoleylester)
150 mg Zinkoxid
ad 2,0 g Stadimol

## Beispiel 55

10

15

20

Suppositorien enthalten
400 mg Vitamin E
200 mg B-Hydroxyäthylrutoside
40 mg Cetiol
ad 2,0 g Stadimol

## Beispiel 56

Suppositorien enthalten
250 mg Vitamin E
250 mg Extract Hippocastani (enthält ca. 80 mg Aescin)
ad 2,0 g Stadimol

# Beispiel 57

25

Gemäß Beispiel 55 wurden Suppositorien hergestellt, jedoch mit 300 mg Vitamin E und 200 mg Tri-äthylolrutoside

30

35

In den nachfolgenden Beispielen ist die Herstellung von Suppositorien und Salben zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches in einigen typischen Zusammensetzungen beschrieben. Prinzipiell können aber auch andere Rezepturen zur Anwendung kommen.

D-alpha-Tocopherolkonzentrat und Zinkoxid werden im Gewichtsverhältnis 3:1 miteinander vermischt und zu Suppositorien verarbeitet. Die Suppositorien enthalten jeweils 450 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat und 150 mg Zinkoxid. Dies entspricht einem Gehalt an Vitamin E von ca. 1000 bis 1050 I.E./g.

## 10 Beispiele 59-64

5

Suppositorien enthaltend Vitamin E wurden nach folgenden Rezepturen hergestellt:

15	1) D-alpha-Tocopherolkonzentrat (ca. 99%)	450 mg
	Zinkoxid	150 mg
	Bismutgallat	150 mg
	Allantoin	50 mg
	Dexapanthenol	50 mg
20		
	<ol><li>D-alpha-Tocopherolkonzentrat</li></ol>	300 mg
	Zinkoxid	140 mg
	Bismutgallat	140 mg
	Extr. Hippocastani	190 mg
25	Extr. Hamamelidis	70 mg
	Dexapanthenol	10 mg
	Allantoin	30 mg
	3) Heparin 210 I.E.	2 mg
30	D-alpha-Tocopherolkonzentrat	450 mg
	Dexapanthenol	20 mg
	Allantoin	50 mg
	4) Heparin 210 I.E.	2 mg
35	D-alpha-Tocopherolkonzentrat	450 mg

	Dexapanthenol Allantoin Hydrocortisonacetat	20 mg 50 mg 5 mg
5	5) Heparin 210 I.E. D-alpha-Tocopherolkonzentrat Perubalsam Benzocain	2 mg 400 mg 50 mg 50 mg
10	6) Heparin 210 i.E. D-alpha-Tocopherolkonzentrat Perubalsam Benzocain Prednisolonacetat	2 mg 400 mg 50 mg 50 mg 5 mg

15

20

Weitere Rezepturen für Suppositorien enthalten 100 mg, 150 mg und 200 mg D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol.

#### Beispiel 66

Wollwachs DAB 8 (30 Gew.-%), Vaseline DAB 8 (20 Gew.-%)
und Paraffin dünnflüssig (50 Gew.-%) werden miteinander
vermischt und mit D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol zu einer Salbe verrührt, so daß 7,5 g Vitamin E in 100 g Salbe enthalten sind.

Weitere Salbenrezepturen wurden hergestellt mit 8,0 Gew.-% D,L-alpha-Tocopherol, oder 8 Gew.-% D-alpha-Tocopherol-Konzentrat und je 1 Gew.-% Prednisolon und Allantoin oder 7 Gew.-% D-alpha-Tocopherol-Konzentrat oder D,L-alpha-Tocopherol mit 6,5 Gew.-% Ext. Sem. Hippocast. (Spir. Spiss 5:1), 12,0 Gew.-% basischen

Bismutgallat und 0,15 Gew.-% Dexapanthenol.

Eine weitere Salbe enthielt 10.000 I.E. Heparin Natrium und 8 Gew.-% D-alpha-Tocopherol.

5

Eine ähnliche Rezeptur enthielt 10.000 I.E. Heparin Natrium und 7,5 Gew.-% D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol.

10

Weitere Salbenrezepturen enthielten in 100 g 0,25 g Rosskastanien-Extrakt (standardisiert auf mindestens 8% aescin), Hamamelis-Extrakt (alkoholwässriger-Extrakt) 1,5 g, 12 g Zinkoxid und 7,5 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat, oder

15

2,0 g Benzocain, basischen Bismutgallat, 8,0 g, 10,0 g Perubalsam und 8,0 g D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol, oder

20

0,4 g Allantoin, 0,4 g Dexapanthenol, 9 g D-alpha-To-copherol und 30.000 i.E. Heparin Natrium, oder

2,5 g O-(B-Hydroxyäthyl)-rutoside und 7,5 g D-alpha-To-copherol-Konzentrat oder D,L-alpha-Tocopherol, oder

25

4,5 g Extract. Hippocastani (enthaltend ca. 800 mg Aescin) und 8,0 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat, oder

30

5.000 I.E. Heparin Natrium, 12 g Arnikablütenextrakt (1:10 Alkohol 60%), 25 g Tinct. Hippocastani e sem. 1:1 entsprechend 0,65 Aescin und 7,5 g D-alpha-Tocopherol, oder

35

7,0 g B-Hydroxyäthyl-Salicylat und 7,0 g D-alpha-Toco-pherol.

## Beispiel 68 - 74

1	) .	Ana	1	sa	1b	e	en	th	ä	1	t

7,0 g Vitamin E

5 ad 100 Salbengrundlage aus

22 g Cetyl-Stearylalkohol

18 g Cetiol

60 g Wasser

- 10 2) Analsalbe enthält
  - 210 I.E. Heparin Natrium

8,0 g D-alpha-Tocopherol Konzentrat

ad 100 Salbengrundlage wie 1

- 3) 7,0 g Vitamin E DL-alpha-Tocopherol
  - 6,0 g Kondensationsprodukte aus Metakresol (zu 95% Monosulfonsäure) und Formaldehyd mittleres Molekulargewicht 350 bis 600)
  - 1,0 g Benzocain
- 20 ad 100 Salbengrundlage aus

17,0 g Cetyl-Stearylalkohol

8,0 q weiße Vaseline

10,0 g Paraffin

15,0 g Cetiol

25 50,0 g Aqua conservata

- 4) Suppositorien
- 120 mg Kondensationprodukte aus sulfonierten Metakresol

(zu 95% Monosulfonsäuren) und Formaldehyd mittleres

30 Molekulargewicht 350 bis 600)

350 mg Vitamin E dl-alpha-Tocopherol

300 mg Benzocain

30,0 mg Cetiol

35 5) Suppositorien enthalten

	300 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat					
	140 mg Zinkoxid					
	140 mg Bismutgallat					
	190 mg Extract. Hippocastani					
5	10 mg Dexapanthenol					
	30 mg Allantoin					
	50 mg Cetiol					
	6) Salbe enthält					
10	150 mg wässrige Suspension die korpuskularen Bestand-					
	teile und Stoffwechselprodukte von Esc	cherichia coli ca.				
	300 Mio					
	3 mg Phenol liquifactum					
	80 mg Vitamin E					
15	ad 1,0 g Salbengrundlage wie 3					
	Die Beispiele 75 bis 90 betreffen Venmin A und E sowie Lecithin enthalten.	enmittel, die Vita-				
20	1) Kapseln enthaltend					
	Pentoxifyllin	400 mg				
	Vitamin E DL-alpha-Tocopherolacetat	400 mg				
	Vitamin-A-Acetat	25.000 I.E.				
	Sojalecithin	200 mg				
25	Sojaöl	120 mg				
	Tween 80	8 mg				
	2) Kapseln enthaltend					
	Naftidirofuryl-Hydrogenoxalat	100 mg				
30	Vitamin E D-alpha-Tocopherol-Kon-					
	zentrat	500 mg				
	Vitamin-A-Palmitat	30.000 I.E.				
	Sojalecithin	25 mg				
	Sojaöl	150 mg				

	3) Kapseln enthaltend			
	Cinnarizin	75	mg	
	Vitamin E D-alpha-Tocopherolacetat	400	mg	
	Vitamin-A-Palmitat		_	I.E.
5	Vitamin B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> zu			
	gleichen Teilen	10	mg	
	Vitamin B <sub>12</sub>	5	μg	
	Sojaöl	100	mg	
	Sojalecithin	280	mg	
10				
	4) 100 ml Tropfen aus Äthylalkohol en	thalt	ten	
	Cinnarzin	7,5	g	
	Vitamin E	4,0	g	
	Vitamin-A-Palmitat	2,5	Mil	lionen
15		Einl	neit	en
	Lecithin	2,5	g	
	5) Kapseln enthaltend			
	Xantionolnicotinat	500	mg	
20	Vitamin E (DL-alpha-Toco-			
	pherol)	400	_	
	Vitamin-A-Palmitat			I.E.
	Tween 80	20	_	
25	Sojaöl	150	_	
25	Sojalecithin	25	mg	
	6) Tropfen in 100 ml Äthylalkohol	v		
	Dihydroergotoxinmethansulphonat	1,5	g	
	aus			
30	(0,5 g Dihydroergocristinmethan-			
	sulphonat			
	0,5 g Dihydroergocorninmethansul-			
	phonat			
	0,333 mg Alpha-Dihydroergocryptin-			
35	methansulphonat			

	0,167 mg B-Dihydroergocryptinmethan-	
	sulphonat)	
	Vitamin E (DL-alpha-Tocopherol-	
	acetat)	3,5 g
5	Vitamin-A-Palmitat	2,5 Millionen
		Einheiten
_	Sojalecithin	3,5 g
	7) Kapseln enthaltend	
10	<pre>B-Pyridyl-carbinol-tartrat</pre>	360 mg
	entspricht 150 mg Pyridyl-	
	carbinol	
	D-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
	Vitamin-A-Palmitat	50.000 I.E.
15	Sojaöl	100 mg
	Sojalecithin	150 mg
	Tween 20	6 mg
	8) Kapseln enthaltend	
20	DL-alpha-Tocopherol	400 mg
	<pre>B-Hydroxyäthylrutosid</pre>	300 mg
	Vitamin-A-Palmitat	30.000 I.E.
	Sojaöl	100 mg
	Sojalecithin	250 mg
25		
	9) Kapseln enthaltend	
	Ginkoflavonglykosiđe	3,0 mg
	Vitamin E DL-alpha-Tocopherol-	
	acetat	300 mg
30	Vitamin-A-Palmitat	25.000 I.E.
	Sojaöl	100 mg
	Sojalecithin	200 mg
	10) Nicotinsäure	300 mg
35	Vitamin E	400 mg

	Vitamin-A-Palmitat	50.000 I.E.
	Cetiol (Oleylsäureester)	10 mg
	Sojaöl	100 mg
	Sojalecithin	20 mg
5		
	11) Rektal-Kapseln enthaltend	
	DL-alpha-Tocopherol USP, 1.100	
	IE Vit.E/g	472,5 mg
	Zinkoxid Ph.Eur.I, USP	150,0 mg
10	Rüböl DAC	467,50 mg
	Triglyceride, gesättigt,	-
	C 8 - C 18	500,0 mg
	Sojalecithin	120,0 mg
	Ölsäureoleylester DAB(=Cetiol)	30,0 mg
15		_
	12) Rektal-Kapseln enthaltend	
	DL-alpha-Tocopherol USP, 1.100 IE	
	Vita. E/g	420,0 mg
	Troxerutin (=Trihydroxyethylrutin)	100,0 mg
20	Rüböl DAC	475,0 mg
	Triglyceride, gesättigt	500,0 mg
	Sojalecithin	120,0 mg
	Ölsäureoleylester DAB (=Cetiol)	25,0 mg
25	13) Kapsel enthaltend	
	DL-alpha-Tocpherol	200 mg
	Lecithin	500 mg
	Sojabohnenöl	180 mg
	Tween 80	10 mg
30		

- 14) Kapsel gemäß 13) aber zusätzlich enthaltend 1500 I.E. Vitamin-A-Palmitat.
- 15) Kapsel gemäß 13) und 14) aber enhaltend D,L-al-35 pha-Tocopherol anstelle D-alpha-Tocopherol.

	16) Kapsel enthaltend	
	D-alpha-Tocopherol	400 mg
	Lecithin	400 mg
	Sojabohnenöl	200 mg
5	Tween 80	15 mg

17) Kapsel gemäß 16) aber zusätzlich enthaltend 15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat oder Vitamin-A-Acetat oder 9,5 mg ß-Carotin.

Durch die Verwendung der Lecithin enthaltenden Produkte wird der Cholesterinspiegel gesenkt.

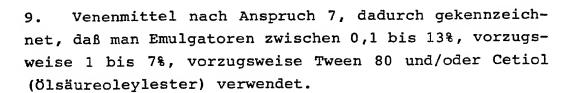
## Patentansprüche

5

10

20

- 1. Mittel zur Behandlung von Erkrankungen der Venen und des Analbereichs, dadurch gekennzeichnet, daß es wenigstens 200 mg Vitamin E pro Darreichung enthält.
- 2. Venenmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man Vitamin E mit gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln kombiniert.
- Venensalben nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Vitamin E in Form von freiem alpha-Tocopherol zwischen 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise von 5 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 10 Gew.-% sowie den üblichen Träger- und Hilfsstoffen sowie ggf. Emulgatoren einsetzt.
  - 4. Venensalben nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man 8 Gew.-% Vitamin E einsetzt.
  - 5. Orale Venenmittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie Vitamin E in seinen alpha-Formen
    zwischen 200 mg und 600 mg vorzugsweise 300 bis 500 mg
    enthalten.
    - 6. Orale Venenmittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie 400 bis 500 mg Vitamin E enthalten.
- 7. Venenmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man durchblutungsförderne Mittel und/oder Anticoagulanten bzw. deren Gemische oder Derivate mit hochdosiertem Vitamin E und A kombiniert.
- 8. Venenmittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Herstellung Emulgatoren verwendet.



5

10. Venenmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man Emulgatoren zwischen 1 bis 10%, vorzugsweise 1 bis 5%, vorzugsweise Tween 80 und/oder Cetiol (Ölsäureoleylester) verwendet.

10

Venenmittel nach Anspruch 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß man Vitamin E zwischen 200 bis 600 mg, vorzugsweise zwischen 300 bis 500 mg insbesondere 400 bis 500 mg pro Darreichungsform, verwendet.

15

Venenmittel nach Anspruch 7 und 8, dadurch gekenn-12. zeichnet, daß man sie gegen Arteriosklerose einsetzt, unter Verwendung der durchblutungsfördernden Mittel:

Bencyclanhydrogenfumarat Cinnarizin 20 Dihydroergotoxinmethansulphonat Vincamin B-pyridylcarbinol Pentoxiifyllin Bamethansulfat Ginkoflavonglykoside Extract Hippo-

- B-Hydroxyäthylrutosid. 25 castani
  - Venenmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man Ben-13. zaron bzw. dessen Derivate mit Vitamin E, vorzugsweise mit Vitamin A + E, kombiniert.

30

Venenmittel als Salbe, Creme oder Lotion nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man Vitamin E zwischen 5 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 7 bis 8 Gew.-%, verwendet.

- 15. Venenmittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man 8 Gew.-% Vitamin E verwendet.
- 16. Venenmittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeich5 net, daß man sie in Form von Kapseln, die 200 bis 600
  mg vorzugsweise zwischen 300 bis 500 mg Vitamin E enthalten, anwendet.
- 17. Venenmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man sie in Form von Kapseln, die Vitamin A und E und 0,4 bis 50% Lecithin allein oder zusammen mit herkömmlichen Emulgatoren in einer Dosierung zwischen 0,1 bis 10% enthalten, verwendet.
- 5 18. Kapseln nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 bis 13% Lecithin verwendet.
  - 19. Kapseln nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß man Vitamin E zwischen 200 bis 600 mg, insbesondere 300 bis 500 mg und 300 bis 600 mg Lecithin verwendet.
  - 20. Kapseln nach den Ansprüchen 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Durchblutungsmittel:

Cinnarizin Bencyclanhydrogenfumarat

Vincamin Dihydroergotoxinmethansulphonat

Bamethansulfat ß-Pyridcarbinol

Extract Hippo- B-Hydroxyäthylrutosid

castani Flunorizin

Buflomodil

verwendet.

Ω

5

0

21. Kapseln nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich zu Lecithin 0,4 und 5% Emulgator enthalten.

- 22. Kapseln nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie Tween 80 enthalten.
- 23. Suppositorien zur Behandlung des Sexualbereichs, insbesondere Prostata, dadurch gekennzeichnet, daß sie Vitamin E und die üblichen Trägerhilfsstoffe bzw. Emulgatoren enthalten.
- 24. Suppositorien zur Behandlung des Sexualbereichs, 10 dadurch gekennzeichnet, daß sie Vitamin E, die üblichen Trägerhilfsstoffe bzw. Emulgatoren und ggf. Vitamin A und B enthalten.
- 25. Analsalbe, dadurch gekennzeichnet, daß man Vitamin
  15 E in einer Grundlage, die
  - 70 bis 30 Gew.-% Wasser (aqua conservata), vorzugsweise 60 bis 40 Gew.-%
  - 30 bis 5 Gew.-% Cetiol-oleyl-oleat, vorzugsweise
- 20 25 bis 7 Gew.-%
  - 30 bis 2 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol oder andere geeignete aliphatische Alkohole, vorzugsweise
    25 bis 2 Gew.-%
- 25 enthält, verwendet.

- 26. Analsalbe oder Suppositorien, dadurch gekennzeichnet, daß man Vitamin E mit bekannten pflanzlichen Durchblutungs- oder gefäßerweiternden Mitteln und/oder Durchblutungsmitteln kombiniert, entweder allein oder zusammen.
- 27. Suppositorien enthaltend Vitamin E nach Anspruch
   26, dadurch gekennzeichnet, daß man neben den üblichen
   35 Trägern und Hilfsstoffen Emulgatoren verwendet.

28. Salbe und Suppositorien nach einem der Ansprüche 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß man neben Vitamin E Kondensationsprodukte aus sulfonierten Kresolen (zu ca. 95% Monosulfonsäuren enthalten) und Formaldehyd verwendet.

05

- 29. Salbe und Suppositorien nach einem der Ansprüche 26 und 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben Vitamin E eine wässrige Suspension der korpuskulären Bestandteile und Stoffwechselprodukte von Escherichia coli enthalten.
- 30. Suppositorien zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches, dadurch gekennzeichnet, daß sie 100 bis 600 mg Vitamin E sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe enthalten.
- 31. Suppositorien gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß sie 300 bis 500 mg Vitamin E und zusätzlich ein oder mehrere gefäßerweiternde und/oder durchblutungsfördernde Mittel enthalten.
- 32. Salben zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 15
  Gew.-% Vitamin E sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe
  enthalten.
- 33. Salben gemäß Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß sie 7 bis 10 Gew.-% vorzugsweise 8 Gew.-% Vitamin E und zusätzlich ein oder mehrere gefäßerweiternde und/oder durchblutungsfördernde Mittel enthalten.
- 34. Verwendung von Vitamin E zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches.

35. Verwendung von Vitamin E zur Herstellung von Mitteln zurBehandlung von Hämorrhoiden, Varizen, altersbedingter Venenschwäche, Kapillaropathie und Thrombophlebitis im Analbereich, Pruritus ani, Analfissuren, Analrhagaden und feuchten Analexzemen.

36. Verwendung von Vitamin E zur Herstellung von Suppositorien und Salben zur Behandlung von Erkrankungen des Analbereiches.

37. Verwendung von Vitamin E gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, daß die Suppositorien 200 bis 600 mg Vitamin E sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe enthalten.